

審査の結果の要旨

氏名 藤本 明洋

本研究は人類集団の毛髪の形態の差異に関与する遺伝子の同定を目的として、データベース解析に基づいた探索ならびに毛髪サンプルの遺伝子型解析および候補遺伝子の機能解析を行なったものであり、下記の結果を得ている。

1. 毛髪の形態は人類集団間で大きく分化し、少数の遺伝子によって決定されていることが示唆されているため、毛髪の形態決定遺伝子は特に大きな集団間分化を示すと期待される。そこで、ヒトまたはマウスで毛髪の形成に関与する 170 の遺伝子を対象に、国際ハップマップ計画により公開されたゲノムワイド SNP データベースを用いて集団間（北東アジア、アフリカ、ヨーロッパ集団）の遺伝的分化の程度の推定を行なった。集団間の遺伝的分化の指標として、 F_{ST} を用いた。ゲノムワイドな F_{ST} の経験分布と比較を行なった結果、毛包の形成に必須の *EDAR* (*ectodysplasin A receptor*) 遺伝子において、北東アジア集団とその他の集団との間で大きな分化が観察された。また、*EDAR* 遺伝子上に、高い集団間分化を示す、北東アジア集団特異的な非同義多型 (*EDAR*-1540T/C) が観察されたことから、*EDAR* 遺伝子を第一の候補とした。
2. 日本、タイおよびインドネシアにおいて、毛髪および DNA サンプルを収集し、*EDAR* 1540T/C の遺伝子型と毛髪の形態との関連解析を行なった。1540T/C は、毛髪断面の長径、短径および面積と有意に関連していた。特に、面積との強い関連 (ANOVA 日本 (n=189) $P = 1.4 \times 10^{-5}$ 、インドネシア (n=121) $P = 5.5 \times 10^{-3}$ 、タイ (n=65) $P = 9.5 \times 10^{-4}$) が観察された。したがって、*EDAR* はアジア人集団における毛髪の太さの決定遺伝子であると考えられる。
3. *EDAR* 1540T/C のアレル間の機能的差異を検証するため、HeLa 細胞および 293A 細胞を用いてルシフェラーゼアッセイを行なった。両アレルの発現ベクターを作製し、NF- κ B が結合するエンハンサーエレメントとルシフェラーゼ遺伝子を持つベクターともに細胞に導入し、48 時間後にルシフェラーゼ活性を測定した。その結果、C アレル導入細胞では、T アレル導入細胞に比べ、ルシフェラーゼ活性の有意な低下が観察された。この結果は、1540T/C は下流の NF- κ B の活性に影響を与え、毛包内の細胞の分化または増殖に影響を与えることを示唆する。
4. *EDAR* 1540T/C の進化史を推定するため、1540T/C の遺伝子頻度の地理分布を求め、LRH (long-range haplotype) テストを行なった。C アレルは、アフリカおよびヨ

以上、本論文は *EDAR* 遺伝子がアジア人の太い毛髪の原因遺伝子であり、最近の自然選択によって進化したことを示唆する結果を得た。人類集団間の表現型の差異の原因とその進化史は人類学的に興味深いテーマであるにもかかわらず、皮膚色等少数の例外を除いて研究されてこなかった。本研究はこれまで未知に等しかった、人類集団間の毛髪の形態的差異の遺伝的背景とその進化史の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。